

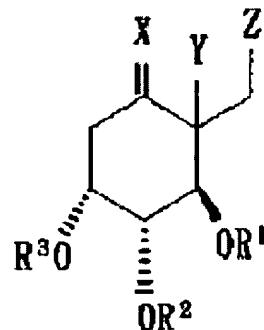
## CYCLOHEXANETRIOL DERIVATIVE

**Patent number:** JP6025039  
**Publication date:** 1994-02-01  
**Inventor:** TAKAHASHI TAKASHI; others: 01  
**Applicant:** KURARAY CO LTD  
**Classification:**  
 - **International:** C07C33/14; C07C43/178; C07C43/188; C07C43/196;  
 C07C47/267; C07C69/732; C07D261/20; C07D311/74  
 - **European:**  
**Application number:** JP19920087463 19920312  
**Priority number(s):**

### Abstract of JP6025039

**PURPOSE:** To provide a new cyclohexanetriol derivative useful as an intermediate for 1alpha-hydroxyvitamin D derivatives.

**CONSTITUTION:** The compound of the formula [R<1>-R<3> are each H or OH-protecting group; X is O, CHCH<sub>2</sub>OR<sub>4</sub>, CHCHO, or CHCO<sub>2</sub>R<5> (R<4> is H or OH-protecting group; R<5> is lower alkyl) ; Y is H; Z is OR<6> (R<6> is the same as R<4>); or, Y and Z are combined into single bond, X and Z into =N)-, =CHCH(OR<7>)-, or =CHCO<sub>2</sub>-(R<7> is H or lower alkyl)], e.g. 1,5,6,7,8,8a-hexahydro-6-methoxymethoxy-3-methoxy-3H-2-benzopyran-7,8-diol. The compound of the formula is useful as an A-ring constituent in synthesizing 1alpha-hydroxyvitamin D derivative bearing a substituent, esp. at 2-site, for example, being useful for synthesizing 2beta-hydroxypropoxy-1alpha, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> promising its clinical applications as a medicine for osteoporosis high in blood sustainability.




---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PFS NO=9287463 CC=JP

集合をクリックすると一覧を10件単位で表示します。

---

DN : JP A2 6025039 (1994/02/01)

FAMILY MEMBERS

CC	PUBDAT	KD	DOC.NO.	CC	PR.DAT	YY	PR.NO.
JP	1994/02/01	A2	6025039	JP	1992/03/12	92	87463
JP	2000/04/10	B2	3030157				

+			JP	1991/03/13	91	73932
+DK	1996/01/29	T3		503630		
+EP	1992/09/16	A1		503630		
+ DC	CH	DK	LI	NL		
+EP	1995/12/27	B1		503630		
+ DC	CH	DK	LI	NL		
+IL	1992/11/15	A0		101222		
+IL	1996/03/31	A1		101222		
+JP	1994/02/01	A2		6025039		
+JP	2000/04/10	B2		3030157		
+US	1994/08/02	A		5334740		

AB : CAN.118<03>022468R DWT.C92-309742 PAJ.180236C000044

S7	IP	8
S8	P	1
S9	U	0

---

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-25039

(43)公開日 平成6年(1994)2月1日

(51)Int.Cl <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 C 33/14		8827-4H		
43/178	C	8619-4H		
43/188		8619-4H		
43/196		8619-4H		
47/267		7457-4H		

審査請求 未請求 請求項の数1(全20頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平4-87463	(71)出願人	000001085 株式会社クラレ 岡山県倉敷市酒津1621番地
(22)出願日	平成4年(1992)3月12日	(72)発明者	高橋 孝志 神奈川県横浜市緑区白山1-8-2-128
(31)優先権主張番号	特願平3-73932	(72)発明者	塩野 万歳 岡山県岡山市三門東町6-18
(32)優先日	平3(1991)3月13日	(74)代理人	弁理士 小田島 平吉 (外1名)
(33)優先権主張国	日本 (JP)		

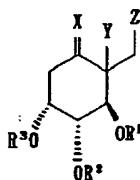
(54)【発明の名称】 シクロヘキサントリオール誘導体

(57)【要約】

【構成】式

【化1】

【効果】 この化合物は1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体の合成中間体として有用である。

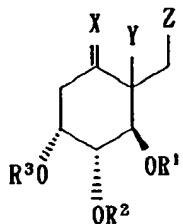


式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または相異なり、各々水素原子または水酸基の保護基を表し、Xは酸素原子、=CHCH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>基、=CHCHO基または=CHCO基を表し、Yは水素原子を表し且つZは-O-基を表すか又はYとZは一緒になって単結合を表わし；或いはXとZは一緒になつて=NO-基、=CHC(H)(OR')O-基または=CHCO<sub>2</sub>-基を表し、且つYは水素原子を表し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は水素原子または水酸基の保護基を表し、R<sup>3</sup>は低級アルキル基を表し、R<sup>4</sup>は水素原子または低級アルキル基を表す、で示されるシクロヘキサントリオール誘導体。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式

## 【化1】



(I)

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は同一または相異なり、各々水素原子または水酸基の保護基を表し。  
 Xは酸素原子、=CHCH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>基、=CHCHO基または=CHCO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>基を表し、そしてYは水素原子を表し且つZは-OR<sup>1</sup>基を表すか又はYとZは一緒になって単結合を表し；或いはXとZは一緒になって=NO<sub>2</sub>基、=CHCH(OR<sup>1</sup>)O-基または=CHCO<sub>2</sub>-基を表し、且つYは水素原子を表し、  
 R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は水素原子または水酸基の保護基を表し、R<sup>3</sup>は低級アルキル基を表し、  
 R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を表す、で示されるシクロヘキサントリオール誘導体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なシクロヘキサントリオール誘導体に関する。さらに詳しくは、各種の1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体、特に2 $\beta$ -位に置換基を有する1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体、例えば2 $\beta$ -ヒドロキシプロボキシ-1 $\alpha$ 、25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>などを合成するための重要なA-環構成部分(key A-ring synthons)として有用な1 $\alpha$ 、2 $\beta$ 、3 $\beta$ -シクロヘキサントリオール誘導体に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 近年、ビタミンD研究の進展に伴い、上記の1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体を始め、数多くの1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体が医薬品として開発されてきているが、これらの製造だけでなく医薬品として開発する上で必須となる代謝物や分解物あるいは標識化合物を合成するためにはコンバージェントな合成法が有用である。

【0003】 血中持続性の高い骨粗鬆治療薬としてその実用化が期待されている2 $\beta$ -ヒドロキシプロボキシ-1 $\alpha$ 、25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>は、従来、ステロイド化合物を出発原料に用い、そのA環部分をエポキシ化した後に開環することによって2位にヒドロキシアルコキシ基を導入する方法で合成することが提案されているが【例えばU.S. Patent No. 4,666,634 (=特開昭61-267549号公報) 参照】、原料の入手が困難であること、最終工程が収率の低い光反応である

ことなどの欠点がある。

【0004】 また、コンバージェントな1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体の合成法としては、例えば、(S)-(+)-カルボンを原料とする方法 [J. Org. Chem. 1986, 51, 3098-3108参照]、(R)-(-)-カルボンを原料とする方法 [J. Org. Chem. 1989, 54, 3515-3517参照]、シクロヘキセンジカルボン酸エステルを用いる方法 [Tetrahedron Letters, Vol. 31, NO. 11, pp 1577-158

10 0, 1990参照]などにより1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体のA-環構成部分(A-ring synthons)を合成し、CD環構成部分(CD-ring synthons)と結合させる方法が報告されている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、これらの方法は出発原料が高価であること、工業上入手が困難又は使用に制限がある化合物の使用を必要とすること、重要な中間体までの合成ルートが長く及び/または煩雑であること、等の欠点があり、工業的に実施する上で必ずしも満足できるものではない。

【0006】 しかも、上記文献に記載の方法はいずれも2-位に置換基を有しない1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体の合成に関するものであり、従来、2 $\beta$ -ヒドロキシプロボキシ-1 $\alpha$ 、25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>のように2-位に置換基を有する1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体の合成に適用可能なA-環構成部分は知られていない。

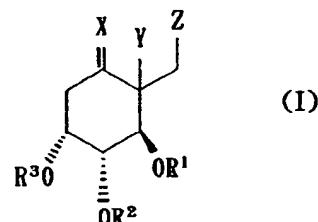
【0007】 しかして、本発明の目的は、入手容易で安価な原料を出発原料として用い、比較的短工程で製造することができる、1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体、特に2-位に置換基を有する1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体の合成に際してA-環構成部分として有用な新規なシクロヘキサントリオール誘導体を提供するにある。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明によれば、一般式

## 【0009】

## 【化2】



(I)

40

【0010】 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は同一または相異なり、各々水素原子または水酸基の保護基を表し、Xは酸素原子、=CHCH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>基、=CHCHO基または=CHCO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>基を表し、Yは水素原子を表し且つZは-OR<sup>1</sup>基を表すか又はYとZは一緒になって単結

50

合を表し；或いはXとZは一緒になって=NO-基、=CHCH(OR')O-基または=CHCO<sub>2</sub>-基を表し且つYは水素原子を表し、R'およびR<sup>2</sup>は水素原子または水酸基の保護基を表し、R<sup>3</sup>は低級アルキル基を表し、R<sup>4</sup>は水素原子または低級アルキル基を表す、で示されるシクロヘキサントリオール誘導体が提供される。

【0011】本発明により提供される上記式(1)のシクロヘキサントリオール誘導体は、血中持続性の高い骨粗鬆治療薬としてその臨床応用が期待されている2 $\beta$ -ヒドロキシプロポキシ-1 $\alpha$ 、25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の合成中間体(A-ringsynthons)として有用であり、さらにまた、慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、二次性副甲状腺機能亢進症、骨軟化症、骨粗鬆症などのカルシウム代謝の欠陥症の治療に有効とされている1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ 、25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、24-エビ-1 $\alpha$ 、25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>などの1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体、および乾癬等の皮膚疾患や骨髓性白血病などの細胞分化機能に異常をきたした疾患の治療に効果が期待されている1 $\alpha$ 、24-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、22-オキサ-1 $\alpha$ 、25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、22-デヒドロ-26、27-シクロ-1 $\alpha$ 、24-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>などの1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体の合成中間体としても\*

\*極めて有用である。

【0012】本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味するために用いる。

【0013】上記一般式(1)において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>および/またはR<sup>6</sup>によって表されうる水酸基の保護基は、分子の他の部分に実質的に悪影響を及ぼすことなく、例えば加水分解、加水素分解などの保護基離脱手段によって除去しうる任意の保護基であることができ、具体的には例えば次のものが挙げられる。

【0014】(i) 式R<sup>1</sup>CO-で示されるアシル基【ここで、R<sup>1</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル基、アリール基を表す】: 例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリル、ビパロイル、カブロイル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル基など；

(ii) 式R<sup>2</sup>OCO-で示されるアルコキシカルボニル基【ここで、R<sup>2</sup>は低級アルキル基、低級アルケニル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アラルキル基、アリール基を表す】: 例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル基など；

α-ヒドロキシビタミンD誘導体の合成中間体としても\*

R<sup>4</sup>

|

(iii) 式R<sup>1</sup>-S 1-で示される三置換シリル基【ここでR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同

|

R<sup>2</sup>

一もしくは相異なり、各々低級アルキル基、アリール基又はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アラルキル基を表す】: 例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル

R<sup>1</sup> R<sup>2</sup>

▽

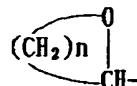
(iv) 式R<sup>1</sup>O-C-で示される1-アルコキシアルキル基【ここで、R<sup>1</sup>は適

宜低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基を表し、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は各々水素原子または低級アルキル基を表す】: 例えば、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、1-エトキシエチル、メトキシソブロピル基など；

(v) 式

【0015】

【化3】



【0016】で示される2-オキサシクロアルキル基【ここで、nは3~6の整数である】: 例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロビラニル基など。また、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>又はR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は一緒になって式

【0017】

【化4】



【0018】で示されるアセタール基【ここで、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一もしくは相異なり、各々水素原子、低級アルキル基、アリール基又はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アラルキル基を表す】: 例えば、エチリデン、イソプロピリデン、ベンジリデン基などを形成してもよい。

【0019】しかして、水酸基の保護基として好適なものは、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の場合は、アセチル、ビパロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェ

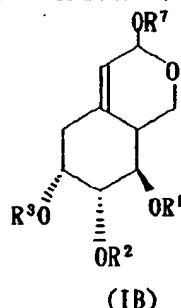
ニルシリル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、1-エトキシエチルまたはテトラヒドロピラニル基であり；R<sup>2</sup>の場合は、アセチル、ビバロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル基であり；R<sup>3</sup>の場合は、テトラヒドロピラニル、エトキシカルボニル基であり；R<sup>4</sup>の場合は、メトキシイソプロピル基であり；そしてR<sup>5</sup>の場合は、1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、メトキシイソプロピル、tert-ブチルジメチルシリルまたはトリエチルシリル基である。また、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一緒になってイソプロピリデン基を形成するともできる。

【0020】より好適な水酸基の保護基としては、R<sup>1</sup>の場合は、アセチル、tert-ブチルジメチルシリル又はtert-ブチルジフェニルシリル基であり；R<sup>2</sup>の場合は、アセチル又はメトキシカルボニル基であり；R<sup>3</sup>の場合は、アセチル、メトキシメチル、1-エトキシエチル、tert-ブチルジメチルシリル又はtert-ブチルジフェニルシリル基であり、R<sup>4</sup>の場合は、テトラヒドロピラニル基であり、そしてR<sup>5</sup>の場合は、tert-ブチルジメチルシリル基である。また、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一緒になってイソプロピリデン基を形成するともできる。

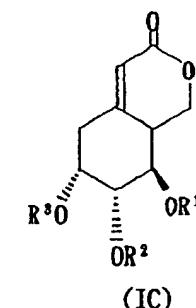
【0021】一方、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が表しうる低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基などを挙げることができ、中でも、メチル、エチル、イソプロピル基が好適である。

【0022】しかして、前記一般式(I)で示される化合物の中、好適なものとしては、同式中、R<sup>1</sup>が水素原子、アセチル、ビバロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、1-エトキシエチルまたはテトラヒドロピラニル基を表わし；R<sup>2</sup>が水素原子、アセチル、ビバロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル基を表わすか、或いはR<sup>1</sup>と

30



又は



【0028】で示される化合物：

グループ3：Xが酸素原子、=CHCH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>基、=CHCHO基又は=CHCO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>基を表わし、そしてYが

50

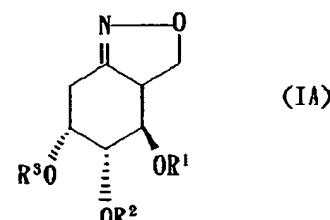
\* R<sup>2</sup>は一緒になってイソプロピリデン基を表わし；R<sup>3</sup>は水素原子、アセチル、ビバロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、1-エトキシエチルまたはテトラヒドロピラニル基を表わす化合物が挙げられる。さらに好適な化合物としては、一般式(I)においてR<sup>1</sup>が水素原子、アセチル、tert-ブチルジメチルシリルまたはtert-ブチルジフェニルシリル基を表わし；R<sup>2</sup>が水素原子、アセチル又はメトキシカルボニル基を表わすか、或いはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一緒になってイソプロピリデン基を表わし；R<sup>3</sup>は水素原子、アセチル、メトキシメチル、1-エトキシエチル、tert-ブチルジメチルシリル又はtert-ブチルジフェニルシリル基を表わす化合物が挙げられる。

【0023】本発明の化合物は、その置換基の種類に応じて次の3つのグループに大別することができる。

【0024】グループ1：XとYが一緒になって=NO<sub>2</sub>基を表わしそしてYが水素原子である場合の式(I)の化合物、すなわち下記式

【0025】

【化5】

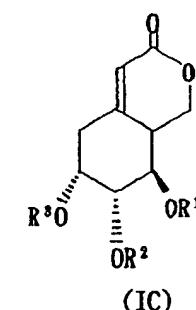


【0026】で示される化合物：

グループ2：XとYが一緒になって=CHCH(Y)O基または=CHCO<sub>2</sub>Y基を表わし、そしてYが水素原子である場合の式(I)の化合物、すなわち下記式

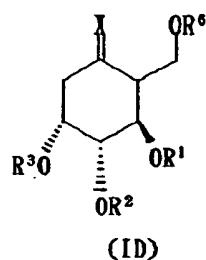
【0027】

【化6】



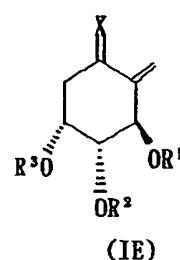
水素原子を表し且つYが-OR<sup>1</sup>基を表わすか、又はYとZが一緒になって単結合を表わす場合の式(I)の化合物、すなわち、下記式

【0029】



\* \* 【化7】

又は

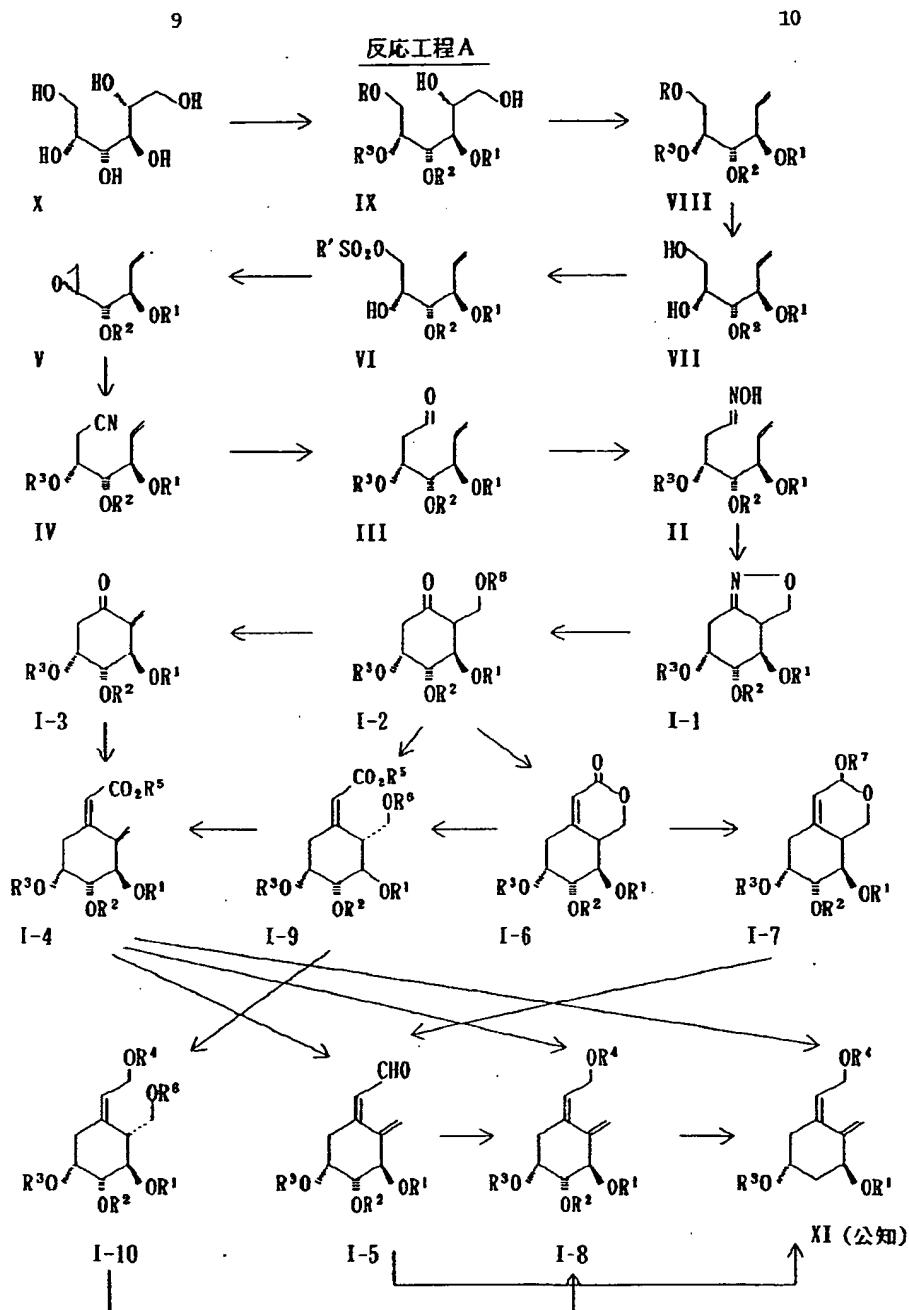


【0030】で示される化合物。

【0031】下記反応工程Aにおける式(I-1)の化合物がグループ1に、式(I-6)及び(I-7)の化合物がグループ2に、そして式(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(I-8)、(I-9)及び(I-10)の化合物がグループ3に属する。

10 【0032】本発明のシクロヘキサントリオール誘導体は、安価なマンニトールを原料にして以下に示す反応工程Aに従って工業的に実施するのに容易な反応で製造することができる。

【0033】  
【化8】



【0034】上記各式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は前記の意味を有し、Rは水酸基の保護基を表し、R'はアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、オクチル基など）又は置換もしくは未置換のアリル基（例えば、フェニル基、p-トリル基、p-クロルフェニル基、ナフチル基など）を表わす。

【0035】上記反応工程Aに示す各工程の反応について以下さらに詳しく説明する。

【0036】マンニトール（X）から常法に従いその3, 4, 5, 6-位の水酸基が保護されたジオール（IX）を合成し、次いで該ジオール（IX）と該ジオール

40 対し1～20倍モルのジメチルホルムアミドジメチルアセタール、オルトキ酸メチル、オルトキ酸エチルなどと酸触媒の存在下または不存在下に室温ないし約200°Cの温度に加熱することにより環状オルトエステルを得る。これに必要に応じて1～10倍モルの無水酢酸、無水プロピオン酸、無水トリフルオロ酢酸などの酸無水物を加えて室温ないし約200°Cの温度に加熱することにより、水酸基が保護された5-ヘキセン-1, 2, 3, 4-テトラオール誘導体（VIII）を得る。水酸基が保護された5-ヘキセン-1, 2, 3, 4-テトラオール誘導体（VIII）を常法に従い脱保護反応付

し、3, 4-位のみが保護された5-ヘキセン-1, 2, 3, 4-テトラオール誘導体(VII)を得る。  
【0037】3, 4-位のみが保護された5-ヘキセン-1, 2, 3, 4-テトラオール誘導体(VII)は、ビリジン、トリエチルアミンなどの塩基の存在下に、1~5倍モルのp-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリドなどのスルホニル化剤と、不活性溶媒の存在下または存在下に約-30~約80°Cの温度で反応させることにより、3, 4-位のみが保護された2, 3, 4-トリヒドロキシ-5-ヘキセン-1-イルモノスルホナート誘導体(VI)に変換する。

【0038】モノスルホナート(VI)は常法に従いエボキシドに変換する。例えば、該モノトシラートをメタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒に溶解し、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの塩基を作用させることにより、3, 4-位が保護された1, 2-エボキシ-5-ヘキセン-3, 4-ジオール誘導体(V)を得ることができる。また、1, 2-エボキシ-5-ヘキセン-3, 4-ジオール誘導体(V)はD-ジギトキソース又は酒石酸を原料とする公知の方法[U. Kuefner et al., Liebig's Ann. Chem., 1986, 1600-1609など参照]によっても得ることができる。

【0039】エボキシド(V)は常法に従いニトリルに変換する。例えば、該エボキシドをメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒に溶解し、シアノ化カリウム、シアノ化ナトリウム、シアノ化マグネシウムなどのシアノ化剤と反応させ、必要に応じて水酸基の保護、脱保護を行うことにより、3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-ヘプテニトリルおよびその水酸基保護体(IV)を得ることができる。

【0040】得られるニトリル(IV)を必要に応じて水酸基を保護した後、常法に従い水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどで還元し、3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-ヘプテナールおよびその水酸基保護体(III)とする。

【0041】アルデヒド(III)を、常法に従い、ヒドロキシルアミンと反応させ、オキシム(II)とする。

【0042】このようにして得られる水酸基が保護された3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-ヘプテナールオキシム(II)を塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、トルエン、ジオキサンなどの不活性溶媒に溶解し、トリエチルアミン、ビリジンなどの触媒の存在下または存在下、該オキシムに対し1~20倍モルの次亜塩素酸ナトリウム水溶液、次亜塩素酸tert-ブチルなどの酸化剤を約-20~約30°Cで反応させることにより、生成したニトリルオキシドが1, 3-双極子付加し環化したシクロヘキサントリオール誘導体(I-1)を得ることができる。

を得ることができる。

【0043】シクロヘキサントリオール誘導体(I-1)は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒またはその水との混合溶媒中で、必要に応じてホウ酸、酢酸などの酸の存在下に、ラネニッケル、パラジウム-炭素、酸化白金などの水素化触媒とともに、水素雰囲気下で加水素分解し、そして必要に応じて水酸基を保護することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-2)を得ることができる。

【0044】シクロヘキサントリオール誘導体(I-2)は常法に従い脱水することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-3)に導くことができる。

【0045】シクロヘキサントリオール誘導体(I-3)は常法に従い、例えばウティッヒ・ホーナー反応等によりアルコキシカルボニルメチレン基を導入し、次いで二重結合の立体をトランスからシスへと光増感反応等により異性化することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-4)を得ることができる。

【0046】シクロヘキサントリオール誘導体(I-4)は常法に従い、エステル部分を水素化ジイソブチルアルミニウムなどで還元することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-5)を得ることができる。

【0047】さらに、シクロヘキサントリオール誘導体(I-4)またはシクロヘキサントリオール誘導体(I-5)を水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビスマスメトキシエトキシアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムトリイソブチルアルミニウムなどで還元し、必要に応じて水酸基を保護することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-8)を得ることができる。

【0048】一方、シクロヘキサントリオール誘導体(I-2)の側鎖水酸基をホスフィノ酢酸と例えばジシクロヘキシカルボジイミドなどを縮合剤としてエステル化した後、分子内ウティッヒ・ホーナー反応を行うことにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-6)を得ることができる。

【0049】シクロヘキサントリオール誘導体(I-6)は常法に従い、エステル部分を水素化ジイソブチルアルミニウムなどで還元し、必要に応じて低級アルコールを用いてアセタール化することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-7)を得ることができる。

【0050】シクロヘキサントリオール(I-7)はテトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノールなどの水溶性溶媒と水の混合溶媒中、p-トルエンスルホン酸、硫酸、塩酸などの存在下、脱水することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-5)とすることができる。

【0051】さらに、シクロヘキサントリオール誘導体(I-6)は、低級アルコール中、水酸化ナトリウム、

13

水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの塩基を作用させ、必要に応じエステル化、水酸基の保護、脱保護を行うことにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-9)を得ることができる。

【0052】シクロヘキサントリオール誘導体(I-9)は、常法に従い脱水することによりシクロヘキサントリオール誘導体(I-4)を得ることができる。この脱水反応はスルホニル化、ハロゲン化を経由する一般的な方法でも行うことができるが、有機セレン化合物を経由する方法【テトラヘドロン レタース(Tetrahedron Letters)第31巻第1577~1580頁(1990年)参照】により好ましく行うことができる。

【0053】また、シクロヘキサントリオール誘導体(I-9)は、シクロヘキサントリオール誘導体(I-2)にシリル酢酸エステルを反応させ、次いでPeterson脱離反応に付すことによって得ることができる。

【0054】シクロヘキサントリオール誘導体(I-9)は、常法に従いエステル部分を水素化リチウムアルミニウム、水素化ジソブチルアルミニウムなどの錯金属水素化物で還元し、必要に応じて生成物中の水酸基を保護することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-10)を得ることができる。

【0055】このようにして得られるシクロヘキサントリオール誘導体(I)【前記反応工程Aにおける式(I-1)ないし(I-10)の化合物】の反応混合物からの単離・精製は、通常の有機反応において行われている単離・精製方法と同様にして行われる。例えば、反応混合物を氷水にあけ、ジエチルエーテルなどの有機溶媒で抽出し、冷希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮して粗生成物を得、必要に応じて再結晶、クロマトグラフィなどにより精製し、シクロヘキサントリオール誘導体(I)を得ることができる。

【0056】かくして得られるシクロヘキサントリオール誘導体(I-8)は、2-位の水酸基をトリエチルアミン、ビリジンなどの存在下、塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニルなどでスルホニル化した後、水素化リチウムアルミニウム、水素化トリエチルホウ素リチウムなどで還元することにより、シクロヘキサンジオール誘導体(XI)にすることができる。このシクロヘキサンジオール誘導体は $1\alpha$ -ヒドロキシビタミンD化合物の製造のためのA-環構成部分として公知のものであり、それ自体既知の方法により【例えば、E. G. Baggioolini et al., J. Am. Chem. Soc., 104, 2945-2948 (1982) 参照】により薬理学的活性をもつ前述した如き各種の $1\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体に導くことができる。

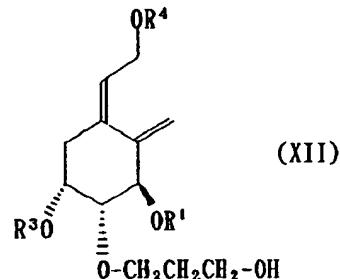
【0057】しかも、本発明のシクロヘキサントリオール誘導体は、1,3-位のみならず2-位にも水酸基を有しているので、この2-位の水酸基を利用して2-位

10

に置換基を有する $1\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体を製造するためのA-環構成部分として有利に利用することができる。例えば、本発明のシクロヘキサントリオール誘導体(I-8)の2-位の水酸基に $3\alpha$ -ヒドロキシプロピル基を導入することにより下記式

【0058】

【化9】



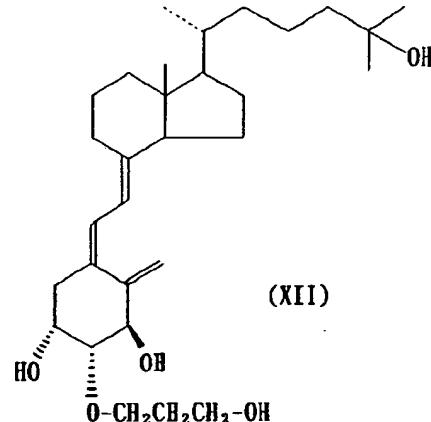
(XII)

20

【0059】で示される化合物を合成し、次いでこの化合物を必要に応じ水酸基を保護した後、それ自体既知の方法【例えば、E. G. Baggioolini et al., J. Am. Chem. Soc., 104, 2945-2948 (1982) 参照】に準拠した方法により $1\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>のC-D環部分を結合することによって、前述したように高い血中持続性を有する骨粗鬆治療薬としてその実用化が期待されている下記式

【0060】

【化10】



(XIII)

30

40

【0061】で示される $2\beta$ -ヒドロキシプロポキシ- $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を製造することができる。

【0062】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらの実施例により本発明は何ら制限されるものではない。

【0063】参考例 1

【1, 2 : 3, 4 - ピス(ジメチルメチレンジオキシ) - 5 - ヘキセンの合成】3, 4 : 5, 6 - O - ジイソブ

50

ロビリデン・D・マンニトール 128. 5 g に N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 200 ml を加え、100°C に加熱してメタノールを留去した。100°C で 1 時間加熱を続け、薄層クロマトグラフィによりほぼ原料が消失していることを確認した後、170°C に加熱して過剰量の N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを約 1 時間かけて留去した。留出物がなくなった後、150°C にし、無水酢酸 100 ml を少しづつ加え、留出温度約 90°C 前後の留出物を留去させた。得られた反応液を室温まで冷却し、ジエチルエーテルを加え、有機層を食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、下記の物性を有する 1, 2:3, 4-ビス(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセンを 60. 7 g 得た(収率 54%)。

【0064】NMR スペクトル (90 MHz, CCl<sub>4</sub>)  
 $\delta$ : 5. 90 (ddd, 1H, J=5. 7, 10. 2, 17. 2 Hz)、5. 13~5. 52 (m, 2H)、4. 37 (ddt, 1H, J=0. 9, 5. 7, 7. 6 Hz)、3. 8~4. 2 (m, 3H)、3. 70 (d, 1H, J=6. 6, 7. 6 Hz)、1. 41 (s, 9H)、1. 34 (s, 3H)

IR スペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>)

2984, 2932, 2880, 1455, 1378, 1250, 1214, 1154, 1120, 1065, 993, 924, 846, 512

旋光度

$[\alpha]_D = 4. 18^\circ$  (c=2. 00, CCl<sub>4</sub>)

参考例 2

【3, 4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセン-1, 2-ジオールの合成】参考例 1 により得られた 1, 2:3, 4-ビス(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセン 36. 8 g に冰酢酸 300 ml および水 60 ml を加え、室温で 14 時間攪拌した後、反応液を氷の入った 50% 水酸化ナトリウム水溶液 500 ml に少しづつ加えた。生成した酢酸ナトリウムの結晶を通過し、結晶を塩化メチレンで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、下記の物性を有する 3, 4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセン-1, 2-ジオールを 13. 5 g 得た(収率 44%)。

【0065】NMR スペクトル (90 MHz, CCl<sub>4</sub>)  
 $\delta$ : 5. 93 (ddd, 1H, J=5. 9, 9. 1, 15. 3 Hz)、5. 17~5. 52 (m, 2H)、4. 42 (dd, 1H, J=5. 9, 6. 4 Hz)、3. 5~3. 9 (m, 4H)、3. 0~3. 4 (brs, 2H)、1. 42 (s, 6H)

IR スペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>)

3414, 2984, 2930, 2878, 1727, 1645, 1455, 1428, 1407, 1371, 1250, 1214, 1168, 1120, 1055, 925, 874, 812, 779, 734, 664, 621, 511

旋光度

$[\alpha]_D = +4. 66^\circ$  (c=1. 07, CCl<sub>4</sub>)

参考例 3

【3, 4-(ジメチルメチレンジオキシ)-2-ヒドロキシ-5-ヘキセン-1-イル p-トルエンスルホナートの合成】3, 4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセン-1, 2-ジオール 9. 77 g をビリジン 155 ml、クロロホルム 52 ml と混合し、0°C で塩化 p-トルエンスルホニル 11. 39 g を 4 回に分けて少しづつ加えた。0°C で 6 時間攪拌し、氷の入った 6 N の塩酸にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、下記の物性を有する 3, 4-(ジメチルメチレンジオキシ)-2-ヒドロキシ-5-ヘキセン-1-イル p-トルエンスルホナートを 17. 88 g 得た。

【0066】NMR スペクトル (90 MHz, CCl<sub>4</sub>)  
 $\delta$ : 7. 80 (d, 2H, J=8. 2 Hz)、7. 35 (d, 2H, J=8. 2 Hz)、5. 87 (ddd, 1H, J=6. 4, 8. 9, 17. 3 Hz)、5. 15~5. 49 (m, 2H)、3. 58~4. 50 (m, 5H)、2. 45 (s, 3H)、1. 37 (s, 6H)

IR スペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>)

3508, 3084, 3064, 2984, 2932, 2882, 1647, 1597, 1494, 1453, 1369, 1308, 1291, 1213, 1174, 1118, 1096, 1063, 980, 930, 896, 873, 834, 814, 691, 664, 552, 514

参考例 4

1, 2-エポキシ-3, 4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセンの合成】3, 4-(ジメチルメチレンジオキシ)-2-ヒドロキシ-5-ヘキセン-1-イル p-トルエンスルホナート 17. 88 g をメタノール 80 ml に溶解し、室温で無水炭酸ナトリウム 17. 11 g を加えて 15 分間攪拌した。反応液をセライトを通して濾過し、ジエチルエーテルで結晶を洗浄した。濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムを通して固体物を除去した。減圧下に濃縮し、下記の物性を有する 1, 2-エポキシ-3, 4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセンを 7. 87 g を得た。

【0067】NMR スペクトル (90 MHz, CCl<sub>4</sub>)  
 $\delta$ : 5. 90 (ddd, 1H, J=6. 7, 9. 8, 17. 2 Hz)、5. 2~5. 52 (m, 2H)、4. 3~4. 6 (dd, 1H, J=5. 4, 6. 7 Hz)、3. 61

17

(dd, 1H, J = 5. 1, 5. 4 Hz), 3. 09  
 (ddd, 1H, J = 2. 6, 4. 1, 4. 9 Hz),  
 2. 83 (dd, 1H, J = 4. 1, 4. 9 Hz),  
 2. 70 (dd, 1H, J = 2. 6, 4. 9 Hz),  
 1. 44 (s, 6 Hz)  
 IRスペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>)  
 3520, 2984, 2928, 1725, 1659,  
 1597, 1494, 1454, 1358, 1306,  
 1290, 1250, 1212, 1188, 1176,  
 1120, 1095, 1071, 1003, 919, 876, 836, 816, 778, 713, 690, 663, 571, 554

## 参考例 5

[4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-ヒドロキシ-6-ヘプテンニトリルの合成] 飽和硫酸マグネシウム水溶液 50mI を 10°C に冷却し、シアノ化ナトリウム 10. 23g を発熱させないように少しづつ加えた。10°Cで45分間攪拌した後、1, 2-エボキシ-3, 4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセン 7. 61g をメタノール 30mI に溶解し、発熱しない程度に少しづつ加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、下記の物性を有する 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-ヒドロキシ-6-ヘプテンニトリルを 2. 11g 得た。

[0068] NMRスペクトル (90MHz, CC1)  
 $\delta$ : 5. 94 (ddd, 1H, J = 7. 6, 10. 7, 18. 3 Hz), 5. 25~5. 55 (m, 2H), 4. 40 (dd, 1H, J = 7. 6, 8. 0 Hz), 4. 08 (m, 1H), 3. 76 (dd, 1H, J = 5. 8, 7. 7 Hz), 2. 64 (d, 1H, J = 5. 9 Hz), 2. 63 (d, 1H, 6. 4 Hz), 2. 46 (br s, 1H), 1. 42 (s, 6H)  
 IRスペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>)  
 3446, 3086, 2986, 2934, 2982, 2250, 1645, 1456, 1411, 1372, 1215, 1168, 1121, 1068, 991, 933, 873, 810, 511

## 参考例 6

[4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテンニトリルの合成] 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-ヒドロキシ-6-ヘプテンニトリル 2. 11g にジイソプロピルエチルアミン 9mI を加え、ついで 0°C でメトキシメチルクロリド 2mI を少しづつ加えた。0°C で 16 時間攪拌した後、ジエチルエーテル 300mI で希釈し、1N 塩酸、飽和重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカ

18

ゲルカラムで濾過して下記の物性を有する 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテンニトリルを 2. 28g 得た (収率 8.8%)。

[0069] NMRスペクトル (90MHz, CC1)  
 $\delta$ : 5. 93 (ddd, 1H, J = 6. 3, 10. 2, 17. 3 Hz), 5. 16~5. 52 (m, 2H), 4. 74 (s, 2H), 4. 35 (dd, 1H, J = 6. 6, 7. 3 Hz), 3. 78~4. 00 (m, 2H), 3. 45 (s, 3H), 2. 60~2. 80 (m, 2H), 1. 42 (s, 6H)

IRスペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>)  
 2986, 2934, 2896, 2826, 2248, 1644, 1455, 1414, 1380, 1372, 1245, 1216, 1154, 1106, 1062, 1039, 992, 920, 875, 809, 512

## 参考例 7

[4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテナールオキシムの合成] 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテンニトリル 159.8mg を乾燥トルエンに溶解し、-78°C にて 0. 5N-水素化ジイソプロピルアルミニウム 1. 6mI を加えた。-78°C で 2 時間攪拌し、-40°C で 30 分間攪拌し、ついで 0°C にて 5% 希硫酸を少しづつ加えた。反応液をジエチルエーテルで希釈し、有機層を食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテナールを 91. 1mg 得た。

[0070] 上記により得られた 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテナール 91. 9mg をビリジン 1mI に溶解し、室温でヒドロキシルアミン塩酸塩 45mg を加えた。室温で 8 時間攪拌し、得られた反応液をジエチルエーテルで希釈した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテナールオキシムを 89. 5mg 得た (収率 5.2%)。

[0071] NMRスペクトル (90MHz, CC1)  
 $\delta$ : 8. 02 (br s, 1H), 7. 62 (br s, 1H), 7. 49 (t, 1H, J = 6. 4 Hz), 6. 93 (t, 1H, J = 5. 4 Hz), 5. 64~6. 10 (m, 2H), 5. 16~5. 00 (m, 4H), 4. 56~4. 90 (m, 4H), 4. 24~4. 48 (m, 2H), 3. 72~4. 10 (m, 4H), 3. 39 (s, 6H), 2. 67 (t, 2H, J = 5. 7 Hz), 2. 50 (t, 2H, J = 5. 9 Hz), 1. 42 (s, 12H)

IRスペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>)

3379, 3088, 2984, 2892, 2826,  
1727, 1647, 1453, 1427, 1380,  
1371, 1244, 1214, 1152, 1100,  
1032, 991, 920, 876, 813, 705,  
665, 512, 453

## 参考例 8

【4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-ヘブテンニトリルの合成】4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-ヒドロキシ-6-ヘブテンニトリル2.11gとイミダゾール2.0gおよび塩化メチレン50mlからなる溶液に0°Cでt-ブチルジメチルシリルクロリド2.0gを少しづつ加えた。室温で16時間攪拌した後、ジエチルエーテル300mlで希釈し、1N塩酸、飽和重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して下記の物性を有する4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-ヘブテンニトリルを2.63g得た(収率79%)。

## 【0072】FD質量スペクトル

[M]+ 311

## 参考例 9

【4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-ヘブテナールオキシムの合成】参考例7において、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘブテンニトリル159.8mgのかわりに4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-ヘブテンニトリル206.2mgを用いた以外は参考例7と同様に反応および分離精製を行うことにより、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-ヘブテナールオキシムを167mg得た(収率77%)。

## 【0073】参考例10

【4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘブテンニトリルの合成】窒素雰囲気下、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-ヒドロキシ-6-ヘブテンニトリル3.54gを塩化メチレン50mlに溶解し、氷冷下に触媒量のp-トルエンスルホン酸ビリジニウム塩を加え、ついでエチルビニルエーテル2.57mlを滴下した。2時間攪拌したのち、反応液を飽和重曹水にあけ、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘブテンニトリルを4.41gを得た(収率91%)。

【0074】NMRスペクトル(90MHz, CC1, ) δ: 5.7-6.1 (m, 1H), 5.1-5.5 (m, 2H), 4.97, 4.90 (q, J=5, 1Hz, 1H), 4.35 (q, J=6, 2Hz, 1H), 3.4-4.1 (m, 2H), 3.60 (q, J=6.9Hz, 2H), 2.6-2.8 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.34, 1.32 (d, J=5.3Hz, 3H), 1.21 (t, J=7, 7Hz)

## 参考例11

【4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘブテナールオキシムの合成】4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘブテンニトリル1.40gを乾燥トルエン13mlに溶解し、-78°Cにて2N-水素化ジソブチルアルミニウム2.0mlを滴下した。-78°Cで100分間攪拌し、ついで0°Cまで昇温したのち、10%希硫酸を少しづつ加えた。反応液をエーテルで希釈し、有機層を食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘブテナールを2.61g得た。

【0075】得られた4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘブテナールを窒素下でビリジン2mlに溶解し、0°Cでヒドロキシリアルアミン塩酸塩4.42mgを加えた。室温で4時間攪拌し、得られた反応液をエーテルで希釈した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮することにより、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘブテナールオキシムを1.00g得た。

## 【0076】参考例12

【4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-6-ヘブテンニトリルの合成】参考例8において、t-ブチルジメチルシリルクロリド2.0gの代わりにt-ブチルジフェニルシリルクロリド3.65gを用いた以外は参考例7と同様に反応及び分離精製を行うことにより、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-6-ヘブテンニトリルを得た。

## 【0077】参考例13

【4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-6-ヘブテナールオキシムの合成】参考例7において、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘブテンニトリル159.8mgの代わりに4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-6-ヘブテンニトリル2.88mgを用いた以外は参考例7と同様に反応及び分離精製を行うことにより、下記の物性を有する4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)

21

-6-ヘプテナールオキシムを205mg得た。

[0078] FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 453

## 実施例1

4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 3 - メトキシメトキシ - 6 - ヘプテナールオキシム 89. 5 mg を塩化メチレン 4 ml に溶解し、0°Cでトリエチルアミン 0.035 ml を加えた。0°Cで10%次亜塩素酸ナトリウム水溶液 2.6 ml を加え、0°Cで57時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する 4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 6 - (メトキシメトキシ) - 3, 3a, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2, 1 - ベンゾイソオキサゾールを 50.0 mg を得た (収率 56%)。

[0079] <sup>1</sup>H-NMRスペクトル (90MHz, CCl<sub>4</sub>, TMS)

4.76 (d, 1H, J = 4.1Hz), 4.66 (d, 1H, J = 4.1Hz), 4.63 (ABX, 1H, J = 8.5, 10.0Hz), 4.41 (ddd, 1H, J = 2.3, 2.4, 3.3Hz), 4.13 (ABX, 1H, J = 8.5, 10.0Hz), 3.98 (dd, 1H, J = 9.5, 10.0Hz), 3.63 (dd, 1H, J = 2.3, 9.5Hz), 3.56 (ddd, 1H, J = 1.3, 8.5, 10.0Hz), 3.39 (s, 3H), 3.05 (ABX, 1H, J = 2.4, 15.7Hz), 2.41 (ABX, 1H, J = 1.3, 3.3, 15.7Hz), 1.45 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)

<sup>13</sup>C-NMRスペクトル (22.5MHz, CCl<sub>4</sub>)

154.7, 111.4, 96.1, 80.6, 76.2, 68.8, 55.6, 53.5, 29.6, 27.0, 26.6

IRスペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>)

3522, 2982, 2932, 2892, 2824, 1720, 1632, 1455, 1381, 1371, 1333, 1306, 1266, 1231, 1151, 1089, 1038, 988, 918, 870, 832, 794, 780, 672, 590, 518

## 実施例2

ラネーニッケルW-2 (川研ファインケミカル株式会社製, NDHF-90) 550mg を水、メタノールで1回ずつデカンテーションした。ホウ酸 48mg を加え、アルゴン置換した後、水蒸で置換した。メタノール 1.5ml および水 0.3ml を加えてホウ酸を溶解させ、次いで 4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 6 - (メトキシメトキシ) - 3, 3a, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2, 1 - ベンゾイソオキサゾール 80mg

22

をメタノール 3.5 ml に溶解して得られた溶液を室温にて加え、5時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、フロリジルを通して濾過した。濾液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する 2 - ヒドロキシメチル - 3, 4 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 5 - (メトキシメトキシ) シクロヘキサン 49mg を得た (収率 61%)。

10 [0080] <sup>1</sup>H-NMRスペクトル (90MHz, CCl<sub>4</sub>, TMS)

4.52 - 4.88 (m, 2H), 4.38 - 4.50 (m, 1H), 3.80 - 4.30 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.32 - 2.88 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)

<sup>13</sup>C-NMRスペクトル (22.5MHz, CCl<sub>4</sub>)

207.8, 112.3, 96.2, 80.4, 72.8, 68.7, 59.5, 56.6, 55.6, 46.0, 27.2, 26.6, 14.7

20 IRスペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>)

3494, 2982, 2930, 2892, 1713, 1644, 1455, 1383, 1371, 1325, 1228, 1169, 1150, 1100, 1038, 999, 918, 851, 803, 787, 693, 527, 506, 439

旋光度

[α]<sub>D</sub> = -7.35° (c = 0.14, CHCl<sub>3</sub>)

## 実施例3

2 - ヒドロキシメチル - 3, 4 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 5 - (メトキシメトキシ) シクロヘキサン 22mg にビリジン 0.5ml を加え、次いで 0°Cで塩化メタンスルホニルホニル 0.1ml を加えて 2 時間攪拌した。反応液を冷希塩酸にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する 2 - メチレン - 3, 4 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 5 - (メトキシメトキシ) シクロヘキサン 1.8mg を得た (収率 8.8%)。

40 [0081] NMRスペクトル (500MHz, CCl<sub>4</sub>, TMS)

5.956 (dd, 1H, J = 1.25, 2.75Hz), 5.497 (dd, 1H, J = 1.25, 2.75Hz), 4.888 (dt, 1H, J = 2.75, 10.08Hz), 4.831 (AB, 1H, J = 6.65Hz), 4.693 (AB, 1H, J = 6.65Hz), 4.456 (ddd, 1H, J = 1.37, 2.29, 1.18, 1.9Hz), 3.816 (dd, 1H, J = 2.29, 10.08Hz), 3.387 (d, 3

50

H, J = 0, 91 Hz)、2.814 (dd, 1H, J = 1, 37, 18, 78 Hz)、2.612 (dd, 1H, J = 5, 04, 18, 78 Hz)、1.522 (s, 3H)、1.507 (s, 3H) IRスペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>) 2984, 2928, 1702, 1636, 1454, 1380, 1372, 1232, 1154, 1143, 1103, 1064, 1038, 1003, 977, 946, 919, 860, 838, 806

## 実施例4

(1) 窒素雰囲気下、2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(メトキシメトキシ)シクロヘキサン 5.6. 5 mg およびジエチルホスホニル酢酸 1.2. 3 mg を乾燥ジエチルエーテル 5 ml に溶解した。この溶液に 0°C で N, N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド 87.9 mg を加え、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する (5, 6-(ジメチルメチレンジオキシ)-4-メトキシメトキシ-2-オキソシクロヘキシル) メチル ジエチルホスホニルアセテートを 108.2 mg を得た (収率 100 %)。

【0082】 NMRスペクトル (90 MHz, CCl<sub>4</sub>) δ: 4.80 (AB, 1H, J = 6.8 Hz)、4.63 (AB, 1H, J = 6.8 Hz)、4.0-4.5 (m, 9H)、3.36 (s, 3H)、2.97 (d, 2H, J = 21.5 Hz)、2.4-3.0 (m, 3H)、1.1-1.6 (m, 12H)、IRスペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>) 2982, 2932, 2628, 2524, 1737, 1666, 1476, 1445, 1371, 1240, 1163, 1100, 1027, 972, 917, 845, 787, 688, 601, 505, 439

(2) 窒素雰囲気下、(5, 6-(ジメチルメチレンジオキシ)-4-メトキシメトキシ-2-オキソシクロヘキシル) メチル ジエチルホスホニルアセテート 13.6 mg をアセトニトリル 1 ml に溶解し、0°C で塩化リチウム 8.4 mg 次いでジイソプロピルエチルアミン 6 μl を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する 1, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロ-7, 8-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オール 2.1 mg を得た (収率 23%)。

【0083】 NMRスペクトル (90 MHz, CCl<sub>4</sub>) δ: 5.9 (brs, 1H)、3.0-5.0 (m, 1

0H)、2.0-3.0 (m, 3H)、1.3-1.5 (m, 6H)

## 実施例5

アルゴン雰囲気下、1,5,6,7,8,8 a-ヘキサヒドロ-7,8-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オール 2.1 mg のトルエン 0.5 ml 溶液に、-78°C で水素化ジイソブチルアルミニウム (0.5 N トルエン溶液) 1.8 μl を加え、2 時間攪拌した。0°C まで昇温した後、ジエチルエーテルで希釈し、飽和硫酸ナトリウム水溶液を白色沈殿が出るまで加えた。得られた反応液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する 1,5,6,7,8,8 a-ヘキサヒドロ-7,8-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オール 3.8 mg を得た (収率 100%)。

【0084】 NMRスペクトル (90 MHz, CC<sub>1</sub>)

20 1, δ: 5.62 (brs, 1H)、5.22 (brs, 1H)、4.5-4.8 (m, 2H)、3.0-4.5 (m, 6H)、3.3 (s, 3H)、1.8-2.7 (m, 3H)、1.4 (s, 6H)

## 実施例6

1,5,6,7,8,8 a-ヘキサヒドロ-7,8-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オール 3.8 mg を乾燥メタノール 0.6 ml に溶解し、室温で触媒量の p-トルエンスルホン酸を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、トリエチル

30 アミンを加え、減圧下水冷しながら濃縮した。得られた残渣を短いシリカゲルカラムを通して精製することにより、下記の物性を有する 1,5,6,7,8,8 a-ヘキサヒドロ-6-メトキシメトキシ-3-メトキシ-3H-2-ベンゾピラン-7,8-ジオール 1.3 mg を得た (収率 68%)。

【0085】 NMRスペクトル (300 MHz, CC<sub>1</sub>) δ: 5.0-5.66 (m, 2H)、4.55-4.85 (m, 2H)、3.15-4.25 (m, 8H)、3.39-3.43 (m, 6H)、1.95-2.80 (m, 4H)

## 実施例7

1,5,6,7,8,8 a-ヘキサヒドロ-7,8-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オーン 2.8.4 mg をメタノール 5 ml に溶解し、6 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を氷冷下に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、氷冷下に希塩酸を加えて中和した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液にジアジメタンを吹き込み、過剰のジアジメタンを留去した後、減圧下に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、

25

下記の物性を有する(2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデン酢酸メチルを25.4mg得た(収率80%)。

【0086】FD質量スペクトル

[M]・284

実施例8

(2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデン酢酸メチル31.6mgおよびo-ニトロベンゼンセレンニルシアニド27.2mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリプチルホスフィン24.2mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解して得られた溶液を加え、室温で1時間搅拌した。反応液を減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、(2-(o-ニトロベンゼンセレンニルメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデン酢酸メチルを44.0mg得た。次いでこれをテトラヒドロフランに溶解し、冰冷下に30%過酸化水素水1滴(約0.05ml)を滴下し、室温で3時間搅拌した。得られた反応液をジェチルエーテルで希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデン酢酸メチルを18.8mg得た(収率63%)。

【0087】FD質量スペクトル

[M]・298

実施例9

(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデン酢酸メチル29.8mgをトルエン5mlに溶解し、-78°Cで水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mヘキサン溶液)を0.4ml滴下した。反応液を0°Cまで昇温した後、ジェチルエーテルで希釈し、白色沈殿を生じるまで飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下し、セライトを通して濾過した。濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデンエタノールを25.4mg得た(収率94%)。

【0088】FD質量スペクトル

[M]・270

実施例10

(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデン酢酸メチル29.8mgをトルエン5mlに溶解し、-78°Cで水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mヘキサン溶

26

液)を0.15ml滴下した。30分間搅拌した後、水を加え、ついで反応液を0°Cまで昇温した後、ジェチルエーテルで希釈し、白色沈殿を生じるまで飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下し、セライトを通して濾過した。濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデンアセトアルデヒドを15.0mg得た(収率56%)。

【0089】FD質量スペクトル

[M]・268

実施例11

(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデンアセトアルデヒド26.8mgをエタノール2mlに溶解し、冰冷下に水素化ホウ素ナトリウム3mgを加えた。30分間搅拌した後、ジェチルエーテルおよび希塩酸を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデンエタノールを25.4mg得た(収率94%)。

【0090】実施例12

実施例1において、4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテナールオキシム89.5mgの代わりに4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)

30-6-ヘプテナールオキシム113.7mgを用いた以外は実施例1と同様に反応および分離精製を行うことにより、下記の物性を有する4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾールを62.4mg得た(収率55%)。

【0091】FD質量スペクトル

[M]・357

実施例13

40 1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-7,8-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オン284mgをメタノール50mlと水5mlに溶解し、触媒量のp-トルエンスルホン酸を加え、1時間加熱還流した。冷却後、反応液を重曹水にあけ、ジェチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥した後、減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-6,7,8-トリヒドロキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オンを114mg得た(収率5

7%）。

## 【0092】FD質量スペクトル

[M] 200

## 実施例14

1, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-6, 7, 8-トリヒドロキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オン 100mgを塩化メチレン10mlに溶解し、室温にてビリジン300mgおよび塩化アセチル300mgを加え、室温で一夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、1, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-6, 7, 8-トリアセトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オンを143mg得た（収率8.8%）。

## 【0093】実施例15

4, 5-（ジメチルメチレンジオキシ）-6-（メトキシメトキシ）-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール257mgをテトヒドロフラン10mlに溶解し、1N-塩酸1mlを加えて室温で4時間攪拌した。ジェチルエーテルで希釈し、重曹水で中和し、有機層を食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する4, 5-ジヒドロキシ-6-（メトキシメトキシ）-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール167mgを得た（収率77%）。

## 【0094】FD質量スペクトル

[M] 217

## 実施例16

4, 5-ジヒドロキシ-6-（メトキシメトキシ）-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール217mgを塩化メチレン10mlに溶解し、氷冷下にビリジン1ml次いでクロル炭酸メチル100mgを加えた。室温で3時間攪拌した。ジェチルエーテルで希釈し、希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する4-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニルオキシ-6-（メトキシメトキシ）-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール137mgを得た（収率50%）。

## 【0095】FD質量スペクトル

[M] 275

## 実施例17

4-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニルオキシ-6-（メトキシメトキシ）-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール275mgを

塩化メチレン10mlに溶解し、イミダゾール200mgおよびt-ブチルジメチルシリルクロリド226mgを加え、室温で一夜攪拌した。反応液をジェチルエーテルで希釈し、希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する4-（t-ブチルジメチルシリルオキシ）-5-メトキシカルボニルオキシ-6-（メトキシメトキシ）-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾールを285mg得た（収率7.3%）。

## 【0096】FD質量スペクトル

[M] 389

## 実施例18

4, 5-（ジメチルメチレンジオキシ）-6-（t-ブチルジメチルシリルオキシ）-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール327mgをテトヒドロフラン10mlに溶解し、1N-塩酸1mlを加えて室温で4時間攪拌した。ジェチルエーテルで希釈し、重曹水で中和し、有機層を食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する4, 5-ジヒドロキシ-6-（t-ブチルジメチルシリルオキシ）-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾールを196mg得た（収率6.8%）。

## 【0097】FD質量スペクトル

[M] 287

## 実施例19

30 4, 5-ジヒドロキシ-6-（t-ブチルジメチルシリルオキシ）-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール287mgを塩化メチレン10mlに溶解し、氷冷下にイミダゾール200mgおよびt-ブチルジメチルシリルクロリド226mgを加え、室温で一夜攪拌した。反応液をジェチルエーテルで希釈し、希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する4, 6-ビス（t-ブチルジメチルシリルオキシ）-5-ヒドロキシ-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾールを265mg得た（収率6.6%）。

## 【0098】FD質量スペクトル

[M] 401

## 実施例20

4, 6-ビス（t-ブチルジメチルシリルオキシ）-5-ヒドロキシ-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール401mgを塩化メチレン20mlに溶解し、トリエチルアミン5mlおよび4-ジメチルアミノビリジン0.5gを加えた後、塩化

アセチル 100 mg を加え、室温で一夜攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する 5-アセトキシ-4,6-ビス( *t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾールを 355 mg 得た(収率 80%)。

## 【0099】FD質量スペクトル

[M] · 443

## 実施例2 1

実施例2において、4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾールの代わりに5-アセトキシ-4,6-ビス( *t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾールを用い、実施例2に準じて反応および分離精製を行うことにより、下記の物性を有する4-アセトキシ-3,5-ビス( *t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ヒドロキシメチルシクロヘキサンを収率 72%で得た。

## 【0100】FD質量スペクトル

[M] · 446

## 実施例2 2

実施例4において、2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(メトキシメトキシ)シクロヘキサンの代わりに4-アセトキシ-3,5-ビス( *t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ヒドロキシメチルシクロヘキサンを用い、実施例4に準じて反応および分離精製を行うことにより、下記の物性を有する7-アセトキシ-6,8-ビス( *t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-3H-2-ベンゾピラン-3-オンを 34%の収率で得た。

## 【0101】FD質量スペクトル

[M] · 470

## 実施例2 3

実施例7において、1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-7,8-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オンの代わりに7-アセトキシ-6,8-ビス( *t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-3H-2-ベンゾピラン-3-オンを用い、実施例7に準じて反応および分離精製を行うことにより、下記の物性を有する(3,5-ビス( *t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル)シクロヘキシリデン酢酸メチルを 81%の収率で得た。

## FD質量スペクトル

[M] · 460

## 実施例2 4

実施例8において、(2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデン酢酸メチルの代わりに(3,5-ビス( *t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル)シクロヘキシリデン酢酸メチルを用い、実施例8に準じて反応および分離精製を行うことにより、下記の物性を有する3,5-ビス( *t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-メチレンシクロヘキシリデン酢酸メチルを 51%の収率で得た。

10 [0102] FD質量スペクトル  
[M] · 442

## 実施例2 5

3,5-ビス( *t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-メチレンシクロヘキシリデン酢酸メチル 442 mg を塩化メチレン 20 ml に溶解し、ピリジンを 1 ml、4-ジメチルアミノピリジンを触媒量次いでメタンスルホニルクロリドを 150 mg 加え、室温で4時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する3,5-ビス( *t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-(メタンスルホニルオキシ)-2-メチレンシクロヘキシリデン酢酸メチルを得た。

【0103】FD質量スペクトル  
[M] · 520

## 30 参考例1 4

3,5-ビス( *t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-(メタンスルホニルオキシ)-2-メチレンシクロヘキシリデン酢酸メチル 52 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、水素化トリイソブチルホウ素リチウムの 1 M テトラヒドロフラン溶液 1 ml を滴下し、室温で6時間攪拌した。得られた反応液に酢酸エチルを徐々に加えた後、希塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する2-(3,5-ビス( *t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチレンシクロヘキシリデン)エタノールを 35 mg 得た。各種スペクトルデータは文献と一致した。

【0104】融点 69°C  
施光度  
[ $\alpha$ ]<sup>25</sup> +7.9° (c = 0.4, エタノール)

## 実施例2 6

4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘプテナールオキシム 1.00  
50

*g*を塩化メチレン15mlに溶解し、0°Cでトリエチルアミン0.2mlに加えた。ついで10%次亜塩素酸ナトリウム水溶液8mlを加え、0°Cで11時間攪拌した。反応液をエチルエーテルで希釈し、重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する4,5-（メチレンジオキシ）-6-（1-エトキシエトキシ）-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾールを530mgを得た。

【0105】NMRスペクトル (90MHz, CC  
1.)  $\delta$  : 4.8-5.0 (m, 1H)、4.38-4.8 (m, 2H)、3.2-4.38 (m, 5H)、3.0 7, 3.08 (dd, 1H, 2.6, 4.6Hz)、2.2-2.6 (m, 1H)、1.44 (s, 3H)、1.42 (s, 3H)、1.31 (d, J=5.5Hz, 3H)、1.19 (t, J=7.0Hz, 3H)

## 実施例27

フラスコにラネーニッケルW-2 (川研ファインケミカル株式会社製、NDHF-90) 5.98gをとり、水、メタノールで1回ずつテカンテーションした。これにホウ酸888mgを加え、アルゴン置換し、ついで水素で置換した。メタノール25ml、水6mlを加えてホウ酸を溶解させた。4,5-（メチレンジオキシ）-6-（1-エトキシエトキシ）-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾール2.03gをメタノール5mlに溶解し、室温で上記懸濁液に加え、13時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、フロリジルを通して濾過した。濾液を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する2-ヒドロキシメチル-3,4-ジメチルメチレンジオキシ）-5-（1-エトキシエトキシ）シクロヘキサンを1.39gを得た。

【0106】NMRスペクトル (90MHz, CC  
1.)  $\delta$  : 4.8-5.0 (m, 1H)、4.45 (m, 1H)、3.8-4.3 (m, 4H)、3.3-3.8 (m, 2H)、2.3-2.9 (m, 4H)、1.49 (s, 3H)、1.30 (d, J=5.5Hz, 3H)、1.18 (t, J=7.0Hz, 3H)

## 実施例28

2-ヒドロキシメチル-3,4-（ジメチルメチレンジオキシ）-5-（1-エトキシエトキシ）シクロヘキサン765mgを乾燥塩化メチレン7mlに溶解し、0°Cでトリエチルアミン1.2ml、N,N-ジメチルアミノビリジン55.6mg、t-ブチルジメチルシリルクロリド520mgを加え、0°Cで13時間攪拌した。得られた反応液を1N-塩酸にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、ついで飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する2-（t-ブチルジメチルシリルオキシメチル）-3,4-（ジメチルメチレンジオキシ）-5-（1-エトキシエトキシ）シクロヘキサンを1.04gを得た。

【0107】NMRスペクトル (90MHz, CC  
1.)  $\delta$  : 4.8-5.02 (m, 1H)、4.3-4.6 (m, 2H)、4.0-4.3 (m, 1H)、3.4-4.0 (m, 4H)、2.2-2.9 (m, 3H)、1.49 (s, 3H)、1.45 (s, 3H)、1.29 (d, J=5.3Hz, 3H)、1.18 (t, J=7.0Hz, 3H)、0.87 (s, 9H)、0.07 (s, 6H)

実施例29

アルゴン雰囲気下、ジシクロヘキシルアミン0.80mlを乾燥テトラヒドロフラン7mlに溶解し、-20°Cでブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.63N, 3.96mmol)を加え、30分間攪拌した。-78°Cに冷却後、エチルトリメチルシリルアセテート0.73mlを加え、-78°Cで1時間攪拌した。2-（t-ブチルジメチルシリルオキシメチル）-3,4-（ジメチルメチレンジオキシ）-5-（1-エトキシエトキシ）シクロヘキサン802mgを乾燥テトラヒドロフラン6mlに溶解し、-78°Cで滴下した。2時間攪拌したのち、0°Cで5時間攪拌し、反応液を氷の入った1N-塩酸にあけた。ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和重曹水、ついで飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する2-（t-ブチルジメチルシリルオキシメチル）-3,4-（ジメチルメチレンジオキシ）-5-（1-エトキシエトキシ）シクロヘキサンを1.04gを得た。

【0108】NMRスペクトル (90MHz, CC  
1.)  $\delta$  : 5.73 (s, 1H)、4.7-5.0 (m, 1H)、4.14 (q, J=7.3Hz, 2H)、3.2-3.8 (m, 4H)、2.69 (ddd, J=1.0, 1.5, 6.7Hz, 2H)、1.42 (s, 6H)、1.29 (d, J=5.3Hz, 3H)、1.26 (t, J=7.3Hz, 3H)、0.88 (s, 9H)、0.12 (s, 3H)、0.05 (s, 3H)

実施例30

（2-（t-ブチルジメチルシリルオキシメチル）-3,4-（ジメチルメチレンジオキシ）-5-（1-エトキシエトキシ）シクロヘキサン）を乾燥トルエン10mlに溶解し、-78°Cで水素化ソブチルアルミニウム4.7ml (2N-ヘキサン溶液、

9.4 mmol) を加え 3 時間攪拌した。0 °Cで 5 分間攪拌したのち、10% - 硫酸水溶液を反応液が白くなるまで徐々に加えた。ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和重曹水、ついで飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する (2-(t-ブチルメチルシリルオキシメチル)-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ) シクロヘキシリデン) 酢酸エチルを得た。

【0109】NMRスペクトル (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.64 (b t, J = 6.8 Hz, 1H)、4.7-4.9 (m, 1H)、3.08-4.4 (m, 7H)、3.48 (q, J = 7 Hz, 2H)、2.0-3.08 (m, 3H)、1.41 (s, 6H)、1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H)、1.04-1.4 (m, 3H)、0.90 (s, 9H)、0.08 (s, 6H)

## 実施例3 1

実施例2 6において、4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘプテナールオキシム 1.00 g の代わりに 4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-6-ヘプテナールオキシム 1.58 g を用いた以外は実施例2 6と同様に反応及び分離精製を行うことにより、下記の物性を有する 4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾールを 1.21 g 得た。

【0110】FD質量スペクトル

[M] · 451

## 実施例3 2

(2-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ) シクロヘキシリデン) 酢酸エチル 0.472 g をテトラヒドロフラン 5 mL に溶解し、1M-フツ化テトラブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液 3 mL を加え、室温で一夜攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、飽和重曹水、ついで飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、(2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ) シクロヘキシリデン) 酢酸エチルを得た。

【0111】得られた (2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ) シクロヘキシリデン) 酢酸エチルをビリジン 5 mL に溶解し、メタンスルホニルクロリド 0.12 g を加えて室温で一夜攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、ジエチルエーテルで希釈し、飽和重曹水、ついで飽和食

塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する (2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ) シクロヘキシリデン) 酢酸エチルを 0.282 g 得た。

【0112】FD質量スペクトル

[M] · 340

## 実施例3 3

10 (2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ) シクロヘキシリデン) 酢酸エチル 0.34 g をエタノール 5 mL に溶解し、触媒量のビリジニウム p-トルエンスルホナートを加えて室温で 15 分間攪拌した。反応液に重曹水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する (2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヒドロキシシクロヘキシリデン) 酢酸エチルを 0.202 g 得た。

【0113】FD質量スペクトル

[M] · 268

## 実施例3 4

(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヒドロキシシクロヘキシリデン) 酢酸エチル 0.268 g を塩化メチレン 5 mL に溶解し、イミダゾール 0.204 g および t-ブチルジフェニルシリルクロリド 0.30 g を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液 30 を水にあけ、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する (2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ) シクロヘキシリデン) 酢酸エチルを 0.450 g 得た。

【0114】FD質量スペクトル

[M] · 506

## 実施例3 5

40 (2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ) シクロヘキシリデン) 酢酸エチル 0.506 g をエタノール 10 mL に溶解し、触媒量の p-トルエンスルホン酸を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する (2-メチレン-3,4-ジヒドロキシ-5-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ) シクロヘキシリデン) 酢酸エチルを 0.450 g 得た。

0.5 g 得た。

【0115】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 466

実施例36

(2-メチレン-3,4-ジヒドロキシ-5-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)シクロヘキシリデン)酢酸エチル 0.466 g を塩化メチレン 5 ml に溶解し、イミダゾール 0.204 g および t-ブチルジフェニルシリルクロリド 0.30 g を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液を水にあけ、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する (3,5-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-メチレン-シクロヘキシリデン)酢酸エチルを 0.664 g 得た。

【0116】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 704

実施例37

(3,5-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-メチレン-シクロヘキシリデン)酢酸エチル 0.704 g をトルエン 2.0 ml に溶解し、-78 °C で 1 N-水素化ジイソブチルアルミニウム/ヘキサン溶液 2.5 ml を滴下した。1 時間攪拌したのち、冷希塩酸にあけてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する (3,5-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-メチレン-シクロヘキシリデン)エタノールを 5.11 mg 得た。

【0117】FD質量スペクトル [M]<sup>+</sup> 662

実施例38

(3,5-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-メチレン-シクロヘキシリデン)エタノール 6.62 mg を塩化メチレン 1.0 ml に溶解し、ビリジニウム p-トルエンスルホナートを触媒量加えたのち、冰冷下にジヒドロビラン 1.00 mg と塩化メチレン 1 ml からなる溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を重曹水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた 4-(テトラヒドロビラン-2-イルオキシエチリデン)-2,6-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-3-メチレン-シクロヘキサノールをテトラヒドロフラン 1.0 ml に溶解し、水素化ナトリウム 2.5 mg のテトラヒドロフラン 5 ml 懸濁液に滴下した。50 °C に加熱したのち、臭化アリル 1.45 mg を加え、一夜攪拌を続けた。反応液を氷水にあけてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた (4-アリルオキシ-3,5-

ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-メチレン-シクロヘキシリデン)エチルテトラヒドロビラン-2-イルエーテルをテトラヒドロフラン 1.0 ml に溶解し、9-ボラビシクロ [3,3,1] ノナンの 1 N テトラヒドロフラン溶液 1 ml を冰冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。冰冷下に 1 N-水酸化ナトリウム 1 ml および 3.5% 過酸化水素水 0.3 ml を加え、1 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、食塩水で順次希釈し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、3-(4-(テトラヒドロビラン-2-イルオキシエチリデン)-2,6-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-3-メチレンシクロヘキシリデン)プロパン-1-オールを 4.27 mg 得た。

【0118】上記により得られた 3-(4-(テトラヒドロビラン-2-イルオキシエチリデン)-2,6-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-3-メチレンシクロヘキシリデン)プロパン-1-オール 4.0

2 mg を塩化メチレン 1.0 ml に溶解し、イミダゾール 6.8 mg を加えたのち、冰冷下で t-ブチルジフェニルシリルクロリド 2.06 mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮したのち、エタノールおよび希塩酸を加え、1 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する (4-(3-t-ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ)-3,5-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-メチレンシクロヘキシリデン) エタノールを 4.07 mg 得た。

【0119】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 958

参考例15

N-クロロコハク酸イミド 1.40 mg を塩化メチレン 1.0 ml に懸濁し、0 °C でジメチルスルフイド 7.4 mg を加えて攪拌し、-25 °C に冷却して (4-(3-t-ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ)-3,5-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-メチレン

シクロヘキシリデン) エタノール 9.58 mg を塩化メチレン 2 ml に溶解した溶液を滴下し、0 °C で 2 時間攪拌した。反応液に食塩水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下に濃縮して (4-(3-t-ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ)-3,5-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-メチレンシクロヘキシリデン) エチルクロライドを 9.31 mg 得た。

【0120】(4-(3-t-ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ)-3,5-ビス-(t-ブチルジ

37

エニルシリルオキシ) - 2 - メチレンシクロヘキシリデン) エチルクロライド 870 mg をテトラヒドロフランに溶解し、ジフェニルホスフィンリチウムの 0.5 N - テトラヒドロフラン溶液 2 mg を 0°C で滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解して 5% 過酸化水素水、ナトリウムサルファイト水溶液、希塩酸、重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、(4 - (3 - t - ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ) - 3 , 5 - ピス - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - メチレンシクロヘキシリデン) エチルジフェニルホスフィンオキサイドを 834 mg 得た。

## 【0121】参考例 16

(4 - (3 - t - ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ) - 3 , 5 - ピス - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - メチレンシクロヘキシリデン) エチルジフェニルホスフィンオキサイド 571 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、0°C で 1 N - ブチルリチウム / ヘキサン溶液 0.5 ml を滴下し、15 分間攪拌した。反応液に 1 - (1 , 5 - ジメチル - 5 - トリエチルシリルオキシヘキシル) - 7a - メチル - 2 , 3 , 3a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7a - オクタヒドロインデン - 4 - オン 197 mg と \*

38

\* テトラヒドロフラン 2 ml からなる溶液を滴下し、室温で一夜攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、(2 - (3 - t - ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ) - 1 , 3 - ピス - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - 5 - トリエチルシリルオキシ - 9 , 10 - セココレスター - 5 , 7 , 10 (19) - トリエンを 507 mg 得た。

10 【0122】(2 - (3 - t - ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ) - 1 , 3 - ピス - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - 5 - トリエチルシリルオキシ - 9 , 10 - セココレスター - 5 , 7 , 10 (19) - トリエンをテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、フツ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液をジェチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、

20 2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 , 2 - 5 - ジヒドロキシビタミン D<sub>2</sub> を 172 mg 得た。得られた 2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 , 2 - 5 - ジヒドロキシビタミン D<sub>2</sub> の物性値は、文献 [特開昭63-107929号公報] と一致した。

## フロントページの続き

(51) Int.CI. <sup>3</sup>	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 C 69/732		Z 9279-4H		
C 07 D 261/20				
311/74		7252-4C		
// C 07 D 317/20				
317/46				

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成11年(1999)9月14日

【公開番号】特開平6-25039

【公開日】平成6年(1994)2月1日

【年通号数】公開特許公報6-251

【出願番号】特願平4-87463

【国際特許分類第6版】

C07C 33/14

43/178

43/188

43/196

47/267

69/732

C07D 261/20

311/74

// C07D 317/20

317/46

【F I】

C07C 33/14

43/178

C

43/188

43/196

47/267

69/732

Z

C07D 261/20

311/74

317/20

317/46

【手続補正書】

【提出日】平成10年9月21日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正内容】

【0004】また、コンバージェントな $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体の合成法としては、例えば、(S)-(+)-カルボンを原料とする方法【ジャーナル オブオーガニツク ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、51巻、3098-3108頁(1986年)参照】、(R)-(-)-カルボンを原料とする方法【ジャーナル オブオーガニツク ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、54巻、3515-3517頁(1989年)参照】、シクロヘキセンジカルボン酸エステルを用いる方法【テトラヘドロンレターズ (Tetrahedron Letter

s)、31巻、1577-1580頁(1990年)参照】などにより $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体のA-環構成部分(A-ring synthons)を合成し、CD環構成部分(CD-ring synthons)と結合させる方法が報告されている。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正内容】

【0010】式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は同一または相異なり、各々水素原子または水酸基の保護基を表し、Xは酸素原子、=CHCH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>基、=CHCH<sub>2</sub>O基または=CHCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>基を表し、そしてYは水素原子を表し且つZは-OR<sup>6</sup>基を表すか又はYとZは一緒になって単結合を表し；或いはXとZは一緒になって=NO-基、=CHCH<sub>2</sub>(OR<sup>7</sup>)O-基または=CHCO<sub>2</sub>-基を表し、且つYは水素原子を表し、R<sup>4</sup>およ

びR<sup>6</sup>は水素原子または水酸基の保護基を表し、R<sup>5</sup>は低級アルキル基を表し、R<sup>7</sup>は水素原子または低級アルキル基を表す、で示されるシクロヘキサントリオール誘導体が提供される。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正内容】

【0038】モノスルホナート(VI)は常法に従いエポキシドに変換する。例えば、該モノトシラートをメタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒に溶解し、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの塩基を作用させることにより、3、4-位が保護された1,2-エポキシ-5-ヘキセン-3,4-ジオール誘導体(V)を得ることができる。また、1,2-エポキシ-5-ヘキセン-3,4-ジオール誘導体(V)はD-ジギトキソース又は酒石酸を原料とする公知の方法【U. Kufner et al., リーピツヒ アナーレン デア ケミー (Liebig's Annalen der Chemie), 1600-1609頁(1986年)など参照】によっても得ることができる。

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正内容】

【0039】エポキシド(V)は常法に従いニトリルに変換する。例えば、該エポキシドをメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒に溶解し、シアノ化カリウム、シアノ化ナトリウム、シアノ化マグネシウムなどのシアノ化剤と反応させ、必要に応じて水酸基の保護、脱保護を行うことにより、3,4,5-トリヒドロキシ-6-ヘプテンニトリルおよびその水酸基保護体(IV)を得ることができる。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0052

【補正方法】変更

【補正内容】

【0052】シクロヘキサントリオール誘導体(I-9)は、常法に従い脱水することによりシクロヘキサントリオール誘導体(I-4)を得ることができる。この脱水反応はスルホニル化、ハロゲン化を経由する一般的な方法でも行うことができるが、有機セレン化合物を経由する方法【テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters), 31卷, 1577-1580頁(1990年)参照】により好ましく行うこと

ができる。

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

【補正内容】

【0056】かくして得られるシクロヘキサントリオール誘導体(I-8)は、2-位の水酸基をトリエチルアミン、ビリジンなどの存在下、塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニルなどでスルホニル化した後、水素化リチウムアルミニウム、水素化トリエチルホウ素リチウムなどで還元することにより、シクロヘキサンジオール誘導体(XI)にすることができる。このシクロヘキサンジオール誘導体は1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD化合物の製造のためのA-環構成部分として公知のものであり、それ自体既知の方法により【例えば、E. G. Baggolini et al., ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー (Journal of American Chemical Society), 104卷, 2945-2948(1982年)参照】により薬理学的活性をもつ前述した如き各種の1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体に導くことができる。

## 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0059

【補正方法】変更

【補正内容】

【0059】示される化合物を合成し、次いでこの化合物を必要に応じ水酸基を保護した後、それ自体既知の方法【例えば、E. G. Baggolini et al., ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー (Journal of American Chemical Society), 104卷, 2945-2948(1982年)参照】に準拠した方法により1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>のCD環部分を結合することによって、前述したように高い血中持続性を有する骨粗鬆治療薬としてその実用化が期待されている下記式

## 【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正内容】

【0065】NMRスペクトル(90MHz, CD<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>) δ: 5.93 (ddd, 1H, J=5, 9, 9.1, 15.3Hz), 5.17~5.52 (m, 2H), 4.42 (dd, 1H, J=5, 9, 6.4Hz), 3.5~3.9 (m, 4H), 3.0~3.4 (brs, 2H), 1.42 (s, 6H)

IRスペクトル (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  
 3414, 2984, 2930, 2878, 1727,  
 1645, 1455, 1428, 1407, 1371,  
 1250, 1214, 1168, 1120, 1055,  
 925, 874, 812, 779, 734, 664, 6  
 21, 511

## 旋光度

$[\alpha]_D = +4.66^\circ$  ( $c = 1.07, \text{CHCl}_3$ )

## 参考例 3

[3, 4- (ジメチルメチレンジオキシ) - 2-ヒドロキシ-5-ヘキセン-1-イル  $p$ -トルエンスルホナートの合成]

3, 4- (ジメチルメチレンジオキシ) - 5-ヘキセン-1, 2-ジオール 9.77 g をビリジン 155 ml、クロロホルム 52 ml と混合し、0°Cで塩化  $p$ -トルエンスルホニル 11.39 g を4回に分けて少しづつ加えた。0°Cで6時間攪拌し、氷の入った6Nの塩酸にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、下記の物性を有する 3, 4- (ジメチルメチレンジオキシ) - 2-ヒドロキシ-5-ヘキセン-1-イル  $p$ -トルエンスルホナートを得た。

## 【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0070

## 【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0070】上記により得られた 4, 5- (ジメチルメチレンジオキシ) - 3-メトキシメトキシ-6-ヘブテナール 9.1.9 mg をビリジン 1 ml に溶解し、室温でヒドロキシルアミン塩酸塩 4.5 mg を加えた。室温で8時間攪拌し、得られた反応液をジエチルエーテルで希釈した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する 4, 5- (ジメチルメチレンジオキシ) - 3-メトキシメトキシ-6-ヘブテナールオキシムを 8.9.5 mg 得た (収率 5.2%)。

## 【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0071

## 【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0071】NMRスペクトル (90MHz, CC  
 1.)  $\delta$ : 8.02 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.49 (t, 1H,  $J = 6.4\text{Hz}$ ),  
 6.93 (t, 1H,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 5.64~6.10 (m, 2H), 5.16~5.00 (m, 4H), 4.56~4.90 (m, 4H), 4.24~

4.48 (m, 2H), 3.72~4.10 (m, 4H), 3.39 (s, 6H), 2.67 (t, 2H,  $J = 5.7\text{Hz}$ ), 2.50 (t, 2H,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 1.42 (s, 12H)

IRスペクトル (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )

3379, 3088, 2984, 2892, 2826, 1727, 1647, 1453, 1427, 1380, 1371, 1244, 1214, 1152, 1100, 1032, 991, 920, 876, 813, 705, 665, 512, 453

## 参考例 8

[4, 5- (ジメチルメチレンジオキシ) - 3- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 6-ヘブテンニトリルの合成]

4, 5- (ジメチルメチレンジオキシ) - 3-ヒドロキシ-6-ヘブテンニトリル 2.11 g とイミダゾール 2.0 g および塩化メチレン 50 ml からなる溶液に 0°Cで t-ブチルジメチルシリルクロリド 2.0 g を少しづつ加えた。室温で 16 時間攪拌した後、ジエチルエーテル 300 ml で希釈し、1N 塩酸、飽和重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して下記の物性を有する 4, 5- (ジメチルメチレンジオキシ) - 3- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 6-ヘブテンニトリルを 2.63 g 得た (収率 7.9%)。

## 【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0073

## 【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0073】参考例 10

[4, 5- (ジメチルメチレンジオキシ) - 3- (1-エトキシエトキシ) - 6-ヘブテンニトリルの合成]  
 空素雰囲気下、4, 5- (ジメチルメチレンジオキシ) - 3-ヒドロキシ-6-ヘブテンニトリル 3.54 g を塩化メチレン 50 ml に溶解し、氷冷下に触媒量の  $p$ -トルエンスルホン酸ビリジニウム塩を加え、ついでエチルビニルエーテル 2.57 ml を滴下した。2時間攪拌したのち、反応液を飽和重曹水にあけ、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する 4, 5- (ジメチルメチレンジオキシ) - 3- (1-エトキシエトキシ) - 6-ヘブテンニトリルを 4.41 g 得た (収率 9.1%)。

## 【手続補正 12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0079

【補正方法】変更

【補正内容】

【0079】<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (90MHz, CCl<sub>4</sub>, TMS) 4. 76 (d, 1H, J=4. 1Hz)、4. 66 (d, 1H, J=4. 1Hz)、4. 63 (ABX, 1H, J=8. 5, 10. 0Hz)、4. 41 (ddd, 1H, J=2. 3, 2. 4, 3. 3Hz)、4. 13 (ABX, 1H, J=8. 5, 10. 0Hz)、3. 98 (dd, 1H, J=9. 5, 10. 0Hz)、3. 63 (dd, 1H, J=2. 3, 9. 5Hz)、3. 56 (ddd, 1H, J=1. 3, 8. 5, 10. 0Hz)、3. 39 (s, 3H)、3. 05 (ABX, 1H, J=2. 4, 15. 7Hz)、2. 41 (ABXY, 1H, J=1. 3, 3. 3, 15. 7Hz)、1. 45 (s, 3H)、1. 44 (s, 3H)  
<sup>13</sup>C-NMRスペクトル (22. 5MHz, CCl<sub>4</sub>) 154. 7, 111. 4, 96. 1, 80. 6, 76. 2, 68. 8, 55. 6, 53. 5, 29. 6, 27. 0, 26. 6  
IRスペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>) 3522, 2982, 2932, 2892, 2824, 1720, 1632, 1455, 1381, 1371, 1333, 1306, 1266, 1231, 1151, 1089, 1038, 988, 918, 870, 832, 794, 780, 672, 590, 518

実施例2

ラネニッケルW-2 (川研ファインケミカル株式会社製, NDHF-90) 550mgを水、メタノールで1回ずつデカンテーションした。ホウ酸48mgを加え、アルゴン置換した後、水素で置換した。メタノール1. 5mlおよび水0. 3mlを加えてホウ酸を溶解させ、次いで4. 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-(メキシメトキシ)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール80mgをメタノール3. 5mlに溶解して得られた溶液を室温にて加え、5時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、フロリジルを通して濾過した。濾液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する (5. 6-(ジメチルメチレンジオキシ)-4-メキシメトキシ-2-オキソヘキシル) メチル ジエチルホスホニアセテートを108. 2mg得た (収率100%)。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0081

【補正方法】変更

【補正内容】

【0081】NMRスペクトル (500MHz, CCl<sub>4</sub>, TMS) 5. 956 (dd, 1H, J=1. 25,

2. 75Hz)、5. 497 (dd, 1H, J=1. 25, 2. 75Hz)、4. 888 (dt, 1H, J=2. 75, 10. 08Hz)、4. 831 (AB, 1H, J=6. 65Hz)、4. 693 (AB, 1H, J=6. 65Hz)、4. 456 (ddd, 1H, J=1. 37, 2. 29, 18. 19Hz)、3. 816 (dd, 1H, J=2. 29, 10. 08Hz)、3. 387 (d, 3H, J=0. 91Hz)、2. 814 (dd, 1H, J=1. 37, 18. 78Hz)、2. 612 (dd, 1H, J=5. 04, 18. 78Hz)、1. 522 (s, 3H)、1. 507 (s, 3H)  
IRスペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>) 2984, 2928, 1702, 1636, 1454, 1380, 1372, 1232, 1154, 1143, 1103, 1064, 1038, 1003, 977, 946, 919, 860, 838, 806

実施例4

(1) 窒素雰囲気下、2-ヒドロキシメチル-3, 4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(メキシメトキシ) シクロヘキサン56. 5mgおよびジエチルホスホニアセテート112. 3mgを乾燥ジエチルエーテル5mlに溶解した。この溶液に0°CでN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド87. 9mgを加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する (5. 6-(ジメチルメチレンジオキシ)-4-メキシメトキシ-2-オキソヘキシル) メチル ジエチルホスホニアセテートを108. 2mg得た (収率100%)。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0104

【補正方法】変更

【補正内容】

【0104】融点 69°C

施光度

[ $\alpha$ ]<sup>25</sup> +7. 9° (c=0. 4, エタノール)

実施例26

4. 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘプテナールオキシム1. 00gを塩化メチレン15mlに溶解し、0°Cでトリエチルアミン0. 2mlに加えた。ついで10%次亜塩素酸ナトリウム水溶液8mlを加え、0°Cで11時間攪拌した。反応液をエチルエーテルで希釈し、重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する

4, 5-（ジメチルメチレンジオキシ）-6-（1-エトキシエトキシ）-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾールを530mg得た。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0105

【補正方法】変更

【補正内容】

【0105】NMRスペクトル（90MHz, CC<sub>14</sub>）δ: 4.8-5.0 (m, 1H), 4.38-4.8 (m, 2H), 3.2-4.38 (m, 5H), 3.07, 3.08 (dd, 1H, 2.6, 4.6Hz), 2.2-2.6 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.31 (d, J=5.5Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.0Hz, 3H)

実施例27

フラスコにラネーニッケルW-2（川研ファインケミカル株式会社製、NDHF-90）5.98gをとり、水、メタノールで1回ずつデカンテーションした。これにホウ酸888mgを加え、アルゴン置換し、ついで水素で置換した。メタノール25ml、水6mlを加えてホウ酸を溶解させた。4, 5-（ジメチルメチレンジオキシ）-6-（1-エトキシエトキシ）-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール2.03gをメタノール5mlに溶解し、室温で上記懸濁液に加え、13時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、フロリジルを通して濾過した。濾液を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する2-ヒドロキシメチル-3, 4-（ジメチルメチレンジオキシ）-5-（1-エトキシエトキシ）シクロヘキサンを1.39g得た。